Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Regulatory Note

REG2001-04

Lambda-Cyhalothrin
Saber Insecticide Ear Tags

The end-use product Saber Insecticide Ear Tag, containing lambda-cyhalothrin for the control of horn fly and face fly on cattle, has been granted Section 17 temporary registration.

This regulatory note provides a summary of data reviewed and the rationale for the regulatory decision concerning this product.

(publié aussi en français)

February 9, 2001

This document is published by the Submission Management and Information Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6602A
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

Foreword

Health Canada's Pest Management Regulatory Agency (PMRA) has issued a temporary registration for Saber Insecticide Ear Tag, an insecticide developed by Schering-Plough Animal Health for use on beef and non-lactating dairy cattle, which contains the active ingredient lambda-cyhalothrin effective against horn fly and face fly.

Schering-Plough Animal Health will be carrying out additional residue studies as a condition of this temporary registration. Following the review of these new data, the PMRA will publish a proposed registration decision document and request comments from interested parties before proceeding with a final regulatory decision.

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties and uses 1
- 1.1 Identity of the active substance and impurities 1
- 1.2 Physical and chemical properties of active substances and end-use product 2
- 1.3 Details of uses 2

2.0 Methods of analysis 3
- 2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 3
- 2.2 Method for formulation analysis 3
- 2.3 Methods for residue analysis 3
  - 2.3.1 Multiresidue methods for residue analysis 3
  - 2.3.2 Methods for residue analysis of plants and plant products 3
  - 2.3.3 Methods for residue analysis of food of animal origin 3

3.0 Impact on human and animal health 4
- 3.1 Integrated toxicological summary 4
- 3.2 Determination of acceptable daily intake 6
- 3.3 Acute reference dose 7
- 3.4 Toxicological end-point selection: occupational and bystander risk assessment 7
- 3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities 7
  - 3.5.1 Operator exposure assessment 7
  - 3.5.2 Bystanders 7
  - 3.5.3 Workers 8

4.0 Residues 8
- 4.1 Residue summary 8

5.0 Fate and behaviour in the environment 10

6.0 Effects on non-target species 10

7.0 Integrated efficacy summary 10
- 7.1 Effectiveness 10
- 7.2 Integrated pest managment and the development of insecticide resistance 10

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations 11

9.0 Regulatory decision 11

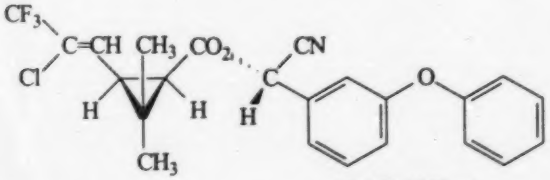
List of abbreviations 13

Appendix I Summary of the toxicity studies with lambda-cyhalothrin (with bridging of longer-term studies with cyhalothrin) 15

Appendix II Food residue chemistry summary 19

1.0 The active substance, its properties and uses

1.1 Identity of the active substance and impurities

Active substance:	Lambda-cyhalothrin
Function:	Insecticide
Chemical name:	
International Union of Pure and Applied Chemistry:	A reaction product containing equal quantities of (*S*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropenyl) dimethylcyclopropanecarboxylate and (*R*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*Z*)-(1*S*,3*S*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
Chemical Abstract Services (CAS):	[1α(*S**),3α(*Z*)]-(±)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
CAS No.:	91465-08-6
Molecular formula	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$
Molecular weight	449.9
Structural formula	
Minimum purity of active	81.0%
Pest Control Product (PCP) No.	24567

(*S*) (*Z*)-(1*R*)-*cis*

1.2 Physical and chemical properties of active substances and end-use product

End-use product: SABER Insecticide Ear Tag

Property	Result
Colour	Blue-violet
Odour	Slight insecticide odour
Physical state	Solid
Formulation type	Insecticide in a plastic matrix
Minimum guarantee	Lambda-cyhalothrin: 12.9% (proposed)
Formulants	The product does not contain any United States (U.S.) Environmental Protection Agency (EPA) List 1 formulants or formulants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track-1 substances as identified in Appendix II of Regulatory Directive, DIR99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy.*
Container material and description	4 mL polyethylene pouch
Density	Not provided
pH	Product is a solid, insoluble in water.
Oxidizing or reducing action	Product does not contain any oxidizing or reducing agents.
Storage stability	Data showed that the product is stable at 50°C for three months and at ambient temperature for nine months when stored in commercial packaging.
Explodability	Product is not potentially explosive.

1.3 Details of uses

Saber Insecticide Ear Tag (12.9% w/w lambda-cyhalothrin) will be used for control of horn fly, *Haematobia irritans* (L.), and face fly, *Musca autumnalis* DeGeer, on beef and non-lactating dairy cattle.

2.0 Methods of analysis

2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured

Not applicable, as technical active ingredient is already registered.

2.2 Method for formulation analysis

A gas chromatography (GC) method with flame ionization detection and internal standard quantitation was used to determine the level of active in this formulation. The method was fully validated and assessed to be acceptable for use as an enforcement analytical method.

2.3 Methods for residue analysis

2.3.1 Multiresidue methods for residue analysis

The suitability and acceptability of existing multiresidue methods for the analysis of lambda-cyhalothrin and its epimer were not provided.

2.3.2 Methods for residue analysis of plants and plant products

Not applicable, based on the nature of this submission.

2.3.3 Methods for residue analysis of food of animal origin

According to the animal metabolism studies (lactating goat, lactating cow and laying hen) and the product chemistry of the technical grade active ingredient (TGAI), the residue of concern (ROC) is defined as lambda-cyhalothrin and its epimer. Three methods of analysis for the quantitation of lambda-cyhalothrin in animal matrices were submitted: the Plant Protection Division Residue Analytical Method No. 86 (PPRAM-86), used for the freezer storage stability study, an adapted version of the Braun and Stanek (1982) method and the actual published Braun and Stanek (1982) method, used for the supervised residue trials.

The PPRAM-86 analytical method determines residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat using GC with electron capture detection (GC–ECD). An internal standard method was used as marker for retention time, response and calibration. The limits of quantitation (LOQ) were 0.01 ppm for tissues and 0.002 ppm for milk. Procedural method validation demonstrated that at spiking levels ranging from 0.005 to 5.0 ppm, the average recoveries in milk and tissues ranged from 84 to 92% with standard deviations of 16–22%, indicating acceptable repeatability. The chromatograms of the standard solutions were free from interference in the area of analytical interest and peak shapes were well defined and symmetrical. The detector response in matrix and solvent was linear (correlation coefficient, $r > 0.99$) within the range of 0.05–5.0 ppm for lambda-cyhalothrin.

Schering Canada Inc. developed a GC–ECD analytical method (adapted from Braun and Stanek, 1982) to quantitate residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle, fat and hair of beef cattle and non-lactating dairy cattle. This method of analysis showed highly variable recoveries (42–172%) with high standard deviations (17–44%) and considerable background interferences in the representative chromatograms of control samples of kidney, liver, muscle and fat. There was no evidence that this method was capable of quantitating the components of the ROC. Based on these deficiencies, this method was deemed unsuitable for data gathering and enforcement.

The actual published Braun and Stanek (1982) method of analysis was used in the supervised residue trials to determine residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat from animals treated with the Saber Insecticide Ear Tags. This GC–ECD multiresidue method permits the simultaneous determination of permethrin, cypermethrin and fenvalerate residues in animal tissues and the concurrent determination of organochlorine insecticides. The limit of detection was reported to be 0.005 ppm. Method validation indicated that recoveries, at spiking levels of 0.01, 0.1 and 1.0 ppm for each of the three pyrethrins in muscle, egg yolk and milk, averaged 82–97%. No internal or external standard method was used as a marker for retention time response and calibration.

No interlaboratory validation (ILV) was conducted for either of these three analytical methods; therefore, the reliability and reproducibility of these methods to quantitate the ROC (lambda-cyhalothrin and its epimer) in animal matrices were not demonstrated. Furthermore, in the absence of concurrent method validation of the Braun and Stanek data gathering method, the validity of the residue data was questionable, since it could not be determined whether the residues of lambda-cyhalothrin and its epimer were quantitated independently of the three pyrethrins (permethrin, cypermethrin and fenvalerate) and organochlorine insecticides.

3.0 Impact on human and animal health

3.1 Integrated toxicological summary

Lambda-cyhalothrin is a synthetic pyrethroid consisting of two of the four enantiomeric forms of cyhalothrin. The submission for lambda-cyhalothrin technical included toxicity studies with lambda-cyhalothrin and cyhalothrin. Core studies (chronic and oncogenicity studies, multigeneration reproduction study in rats, teratology studies in rats and rabbits) were conducted only with cyhalothrin rather than lambda-cyhalothrin. The acute, short-term and mutagenesis studies were carried out using both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin. No acute toxicity studies were submitted for the end-use product Saber Insecticide Ear Tags, and it was requested that the acute toxicity data from the TGAI be used for labelling purposes.

At the time of the original review, it was determined that there are sufficient data to demonstrate that the pharmacokinetics, metabolism and toxicity of cyhalothrin and lambda-cyhalothrin are similar. In short-term (90-day) studies in rats with both compounds, there was no difference in target organs or effect levels. In dogs, although clinical signs of toxicity were observed at lower dose levels in dogs that received lambda-cyhalothrin for 52 weeks compared with dogs that received cyhalothrin for 26 weeks, the pattern of toxicity was similar for both compounds. It was determined, therefore, that the results obtained in the chronic toxicity and oncogenicity, teratology and reproductive studies in the rat with cyhalothrin may be used to assess the toxicity of lambda-cyhalothrin.

A study conducted to compare the absorption, metabolism and excretion of lambda-cyhalothrin and cyhalothrin in the rat demonstrated that approximately 25 and 65% of a single oral dose of both chemicals were excreted in the urine and feces, respectively, within 72 h. Levels of radioactivity in the tissues were similar, fat being the tissue with the highest concentration. Major metabolites were similar with both lambda-cyhalothrin and cyhalothrin, and included cyclopropylcarboxylic acid and its glucuronide conjugate, 3-phenoxybenzoic acid, 3,4′-hydroxyphenoxybenzoic acid, and its sulphate conjugate.

Lambda-cyhalothrin is highly acutely toxic via the oral route of exposure in rats and mice. It is moderately acutely toxic to rats via both the dermal and inhalation routes of exposure. Lambda-cyhalothrin is mildly irritating to the eyes, and not irritating to the skin of rabbits. The results of a sensitization study were equivocal, but Charge 100EC, a formulation containing 100 g/L lambda-cyhalothrin was a skin irritant and a sensitizer. In general, synthetic pyrethroids with similar chemical structures to lambda-cyhalothrin (i.e., cypermethrin, deltamethrin, etc.) are considered to be sensitizers.

In all the acute oral, dermal and inhalation studies, the overt signs of toxicity were characteristic of neurotoxic effects associated with the synthetic pyrethroids. There were no gross pathological lesions, however, of the nervous tissues observed.

In a subchronic (90-day) feeding study in rats with lambda-cyhalothrin, adaptive liver changes were observed at a dose of 12.5 mg/kg bw/d (no observable adverse effects level [NOAEL] of 2.5 mg/kg bw/d); whereas, in a one-year study in dogs, clinical signs that may indicate neurotoxicity (subdued behaviour, salivation, muscle tremors, severe ataxia and convulsions) were observed at the highest dose of 3.5 mg/kg bw/d (NOAEL = 0.5 mg/kg bw/d), without any corresponding neuropathology. This indicates that the dog is a more sensitive species than the rat to the toxic effects of lambda-cyhalothrin. In a 21-day dermal study in rabbits with cyhalothrin, skin irritation was the only effect observed at a limit dose of 1000 mg/kg.

In long-term rodent studies, cyhalothrin technical was not oncogenic up to the highest dose tested in the rat or the mouse. The NOAEL in mice was 2 mg/kg bw/d, based on clinical signs in males (piloerection and aggressive behaviour), and increases in aspartate aminotransferase (AST) (both sexes) and alanine aminotransferase (ALT) (females) at the next highest dose. The NOAEL in rats was 2.5 mg/kg bw/d, based on a slight increase in mortality (males), decreases in body weight gain (both sexes), alterations in clinical

chemistry parameters, increased relative liver weight (both sexes) and increased absolute and relative adrenal weight (females). Lambda-cyhalothrin and cyhalothrin were both negative in a battery of genotoxicity studies (in vitro and in vivo).

In a three-generation reproduction study with cyhalothrin in rats, the NOAEL for both maternal and offspring toxicity was 0.6 mg/kg bw/d, based on decreased body weights in the dams and pups (during lactation) observed at the next highest dose (1.7 mg/kg bw/d). There was no indication of increased sensitivity of the young to exposure to lambda-cyhalothrin.

In teratology studies with cyhalothrin in rats and rabbits, no developmental effects were observed in either species. The maternal NOAEL in rats was 10 mg/kg bw/d, based on decreased body weight gain and clinical signs of neurotoxicity observed in dams (lowest observable adverse effect level [LOAEL] = 15 mg/kg bw/d). The signs of neurotoxicity were observed in two animals between days 8–10 and days 12–18. The NOAEL for developmental effects was 15 mg/kg/d, the highest dose tested. No significant effects were observed in the rabbits, with a NOAEL for maternal and developmental effects of 30 mg/kg bw/d. There was no indication of any increased sensitivity of the young to exposure to cyhalothrin.

No evidence for delayed neurotoxicity of cyhalothrin was observed in hens.

There is no evidence in the database to suggest lambda-cyhalothrin has any adverse effects on the endocrine or immune systems.

In both acute (rats and mice) and subchronic (dogs) toxicity studies, therefore, the primary end point of concern for lambda-cyhalothrin is clinical signs of neurotoxicity, characteristic of the neurotoxic effects associated with the synthetic pyrethroids. In addition, a teratology study in rats resulted in clinical signs of neurotoxicity (uncontrolled limb movements) observed in two dams. No corresponding neuropathology was observed, however, in the database. The toxicology database for lambda-cyhalothrin (including studies performed with cyhalothrin) does not contain acute or short-term neurotoxicity studies, or a developmental neurotoxicity study to further investigate this end point.

3.2 Determination of acceptable daily intake

The acceptable daily intake (ADI) for lambda-cyhalothrin established at the time of the original review is 0.005 mg/kg bw/d, based on the NOAEL of 0.5 mg/kg bw/d in the 52-week dog dietary study, and an uncertainty factor of 100 (10× for interspecies variation and 10× for intraspecies variation). To accommodate the current approach to risk assessment, using increased safety factors in the absence of acute, short-term and developmental neurotoxicity studies, an additional 3× uncertainty factor should be employed to the existing ADI. The synthetic pyrethroid class of insecticides will undergo reevaluation in the near future, at which time the ADI will be considered.

3.3 Acute reference dose

An acute reference dose (ARfD) was not set at the time of the original review.

3.4 Toxicological end-point selection: occupational and bystander risk assessment

The potential route of exposure to the active is limited to direct dermal contact. Exposure would occur once a year.

The registrant submitted a request to waive the acute toxicity data required for this end-use product, on the basis that the Saber Insecticide Ear Tag consists of 1.29 g of lambda-cyhalothrin contained within an inert PVC matrix, and therefore, the only ingredient released is the lambda-cyhalothrin. The toxicity data for the technical material (PCP No. 24567) have been used to support this registration.

Lambda-cyhalothrin is highly acutely toxic via the oral route of exposure in rats (lethal dose 50% [LD_{50}] of 79 and 56 mg/kg in males and females, respectively). It is moderately acutely toxic to rats via the dermal route of exposure (LD_{50} of 632 and 696 mg/kg in males and females, respectively). It is classified as a mild eye irritant in rabbits, is not irritating to rabbit skin and is not a skin sensitizer in guinea pigs.

Although the technical material shows high acute oral toxicity, this route of exposure is not relevant for this agricultural use pattern. For this reason, the acute dermal toxicity data is the most relevant and was used in making labelling recommendations.

3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities

3.5.1 Operator exposure assessment

A typical farmer would take 7 h, once a year, to tag all animals in an average herd of 83 animals. The exposure is therefore considered to be acute in duration. The vapour pressure of the product is low (1.5×10^{-9} mm Hg); therefore, inhalation exposure would be negligible.

The use of chemical resistant gloves should mitigate the potential dermal exposure.

A quantitative risk assessment was not conducted.

3.5.2 Bystanders

Since the ear tags are slow release generators and are used only in agricultural application, bystander exposure will be negligible.

3.5.3 Workers

Post-application exposure to the active ingredient is limited to the handling time during removal of the spent ear tags. The spent ear tags would typically contain very low concentrations of residual active ingredient. Potential exposure to the residual active should be minimized by wearing chemical resistant gloves when removing the used ear tags.

4.0 Residues

4.1 Residue summary

The ruminant, poultry, rat and dog metabolism studies indicated that lambda-cyhalothrin was rapidly excreted, primarily as the unchanged parent compound. The parent compound was the predominant residue in muscle, fat, milk and egg yolks, as supported by its lipophilic nature (*n*-octanol–water partition coefficient [K_{ow}] = log P = 7). In liver and kidney, the lambda-cyhalothrin was extensively metabolized to CPA (1*RS*-3-(*ZE*-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid), HO-CPA (3-(*Z*-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2-hydroxymethyl-2-methylcyclopropanecarboxylic acid), 3-PBA (3-phenoxybenzoic acid) and 4′OH-3-PBA (3-(4′hydroxy)-phenoxybenzoic acid), suggesting that the parent undergoes hydrolysis of the ester linkage followed by hydroxylation and conjugation of the cyclopropyl–benzyl moieties. While these metabolites represented the majority of the extractable residues in the tissues, based on the proposed Canadian use pattern for lambda-cyhalothrin (insecticidal ear tag), these residues are unlikely to exceed the method LOQ. The metabolites should not be included, therefore, in the definition of the ROC. The epimer was identified as an impurity of the TGAI, accounting for approximately 10% of lambda-cyhalothrin residues. Accordingly, the ROC was defined as lambda-cyhalothrin and its epimer.

A GC–ECD method (adapted from Braun and Stanek, 1982) was developed by Schering Canada Inc. to quantitate residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle, fat and hair of beef cattle and non-lactating dairy cattle. The method of analysis demonstrated highly variable recoveries (42–172%) with high standard deviations (17–44%) and considerable background interferences in representative chromatograms of control samples of tissues. In addition, the peaks of the standards, spiked and treated samples were not well defined or symmetrical. There was no evidence that this method was capable of quantitating residues of the epimer. Based on these deficiencies, therefore, this method was deemed unsuitable for data gathering and enforcement.

Samples of animal hair and tissues from cattle treated with Saber Ear Tags were analysed using the actual published Braun and Stanek (1982) GC–ECD method. This method allows the simultaneous determination of the residues of three synthetic pyrethrins (permethrin, cypermethrin and fenvalerate) in vegetable and animal tissues with the concurrent determination of organochlorine insecticides. The only difference between the Schering Canada Inc. method and the Braun and Stanek method is the extraction solvent

(dichloromethane vs hexane) used in the liquid–liquid partitioning phase. Method validation indicated that recoveries, at spiking levels of 0.01, 0.1 and 1.0 ppm of each of the three pyrethrins in muscle, egg yolk and milk, averaged 82–97%. No internal or external standard method was used as a marker for retention time response and calibration.

Neither of these analytical methods was validated by an independent laboratory; therefore, the reliability and reproducibility of these methods to quantitate the components of the ROC (lambda-cyhalothrin and its epimer) in animal matrices was not demonstrated. Furthermore, in the absence of concurrent method validation of the Braun and Stanek data gathering method, the validity of the residue results was questionable, since it could not be determined whether the residues of lambda-cyhalothrin and its epimer were quantitated independently of the other pyrethrins (permethrin, cypermethrin and fenvalerate) and organochlorine insecticides.

The freezer storage stability study demonstrated that residues of lambda-cyhalothrin were stable in liver, kidney, muscle and fat samples stored for up to 250 days at –20°C. Since tissue samples from the supervised residue trials were stored within the time periods studied, the residues of lambda-cyhalothrin will unlikely need to be adjusted to account for potential losses due to storage. The ROC was defined as the parent and its epimer; therefore, the stability of the epimer in stored samples of animal matrices should be addressed.

The Saber Insecticide Ear Tag supervised residue trial indicated that residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat did not exceed 0.1 ppm, when animals were treated for periods ranging from 7 to 112 days and slaughtered immediately following treatment. In the absence of concurrent method validation or ILV of the data gathering method, however, the residue data was deemed unacceptable.

Previously submitted data demonstrated that the depletion rate of lambda-cyhalothrin from ear tags was 41% over a period of four months. Based on the assumption that all the depleted active ingredient is absorbed by the animal, one animal exposed to two ear tags (1000 mg a.i./ear tag) could absorb up to 800 mg of active ingredient over a four-month treatment interval. If 90% of the absorbed dose is excreted within 72 h (as per the rat metabolism study), however, residues of lambda-cyhalothrin and its epimer in animal tissues are unlikely to exceed 0.2 ppm. Hence, when Saber Insecticide Ear Tags are used as per the proposed label (guarantee 12.9% w/w, two tags per animal, four-month treatment period, 0-day preslaughter interval), total residues in kidney, liver, muscle and fat of beef cattle and non-lactating dairy cattle will likely be covered under the current maximum residue limit (MRL) of 0.2 ppm, established on meat and meat by-products of cattle, goats, hogs, horses and sheep. As a result, Saber Insecticide Ear Tags, containing lambda-cyhalothrin, can be granted a temporary registration, provided Schering Canada Inc. submits concurrent and ILV of the data gathering method. In addition, the registrant will need to generate residue data to substantiate the low residue levels of lambda-cyhalothrin and its epimer anticipated in tissues of animals exposed to the Saber Ear Tags.

The deficiencies in the analytical method and the freezer storage stability study resulted in invalid residue data and thus precluded the establishment of new MRLs for meat and meat by-products. The PMRA, however, has calculated a conservative estimate of residues that could be present in cattle meat. This calculated level is below the established MRL of 0.2 ppm that has an acceptable dietary risk.

Consequently, the proposed agricultural use of Saber Insecticide Ear Tags for the control of horn and face flies on beef cattle and non-lactating dairy cattle can only be supported on a temporary basis, provided the registrant addresses the deficiencies identified in the analytical methodology, freezer storage stability study and supervised residue trials.

5.0 Fate and behaviour in the environment

Not applicable for ear tags.

6.0 Effects on non-target species

Not applicable for ear tags.

7.0 Integrated efficacy summary

7.1 Effectiveness

Two field studies done in Canada to assess the control of horn fly and face fly on beef cattle by Saber Insecticide Ear Tags were submitted for review. To support these data, the applicant also submitted five studies from the U.S. where ear tags containing lambda-cyhalothrin were used to control horn fly and sometimes face fly on cattle.

The submitted data support registration of Saber Insecticide Ear Tags for season long control (>90% reduction) of horn fly. The submitted data also indicate Saber Insecticide Ear Tags provide adequate control of face flies for two months only, but at a rate of one ear tag per animal rather than two ear tags per animal. The proposed rate of 12.9% lambda-cyhalothrin to control horn fly and face fly is higher that the 10% lambda-cyhalothrin shown to be effective. In the absence of a rationale to justify the need for a higher rate to control horn fly and face fly, there is no reason to support the 12.9 % rate, and therefore only the amount of insecticide in Saber Insecticide Ear Tags at 10% lambda-cyhalothrin is supported.

7.2 Integrated pest managment and the development of insecticide resistance

There is much evidence to indicate that horn fly develop resistance to insecticides administered through ear tags. Indeed, Canadian populations of horn fly were shown to be resistant to synthetic pyrethroid insecticides by 1991, six to seven years after the introduction of these compounds. This has been exacerbated because most ear tagging programs use only synthetic pyrethroids, and horn fly spend almost all of their lives on cattle. Hence, the preconditions for the selection of horn fly resistance are in place.

Because resistance to pyrethroids already is present in horn fly, it is unlikely that the proposed product would contribute in a meaningful way to a resistance management program. Indeed, there is every reason to expect that horn fly will develop resistance to lambda-cyhalothrin. To minimize this as a possibility, the label includes a resistance management statement, consistent with DIR99-06, *Voluntary Pesticide Resistance-Management Labelling Based on Target Site/Mode of Action*.

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations

The product does not contain any EPA List 1 formulants or formulants known to be TSMP Track-1 substances as identified in Appendix II of DIR99-03.

Although the K_{ow} of lambda-cyhalothrin is ≥5.0, indicating a potential for bioaccumulation, under normal use conditions the product will not enter the general environment. The active is contained in the plastic matrix of the ear tag, which is removed after use. The label includes instructions for proper disposal.

9.0 Regulatory decision

Saber Insecticide Ear Tags at 10% lambda-cyhalothrin applied at a rate of one ear tag per animal, for the control of horn and face flies, has been granted a temporary registration for use on beef cattle and non-lactating dairy cattle, pursuant to Section 17 of the PCP Regulations, subject to the generation of the following studies: analytical methodology, freezer storage stability study and supervised residue trials.

List of abbreviations

a.i.	active ingredient
ADI	acceptable daily intake
ALT	alanine aminotransferase
ARfD	acute reference dose
AST	aspartate aminotransferase
bw	body weight
CODEX	Codex Alimentarius Commission
DNA	deoxyribonucleic acid
ECD	electron capture detection
EPA	Environmental Protection Agency
GC	gas chromatography
ILV	interlaboratory validation
K_{ow}	*n*-octanol–water partition coefficient
LD_{50}	lethal dose 50%
LOAEL	lowest observable adverse effect level
LOQ	limit of quantitation
MAS	maximum average score (at 24, 48 and 72 h)
μg	micrograms
MIS	maximum irritation score
MRL	maximum residue limit
NOAEL	no observable adverse effect level
NZW	New Zealand white
PCP	pest control product
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	parts per million
r	correlation coefficient
ROC	residue of concern
TGAI	technical grade active ingredient
TSMP	Toxic Substances Management Policy
U.S.	United States
w/w	weight/weight

Appendix I Summary of the toxicity studies with lambda-cyhalothrin (with bridging of longer-term studies with cyhalothrin)

METABOLISM

Rate and extent of absorption and excretion: In rats, approximately 25 and 65% of a single oral dose of both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin were excreted in the urine and feces, respectively, within 72 h.

Distribution and target organ(s): Distribution was comparable for both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin with fat > kidney > liver > blood.

Toxicologically significant compound(s): Major metabolites were similar for cyhalothrin and lambda-cyhalothrin. After administration of cyhalothrin, analysis indicated there was no unchanged cyhalothrin in urine or bile, and the feces contained largely unchanged cyhalothrin. Urine and bile metabolites were formed by hydrolysis of the ester bond and included: cyclopropylcarboxylic acid and its glucuronide conjugate, 3-phenoxybenzoic acid, 3,4′-hydroxyphenoxybenzoic acid and its sulphate conjugate.

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
ACUTE STUDIES: Lambda-cyhalothrin			
Oral (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 29.7, 50.8, 62.5, 75.3, 94.1 mg/kg	LD_{50} = 54 (♂,♀)	**Highly toxic**: most deaths in first 24 h. Clinical signs included decreased activity, splayed gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence, piloerection, salivation.
Oral (96% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 11.3, 23, 24, 47, 102, 136, 137, 216 mg/kg	LD_{50} = 100 (♂) LD_{50} = 59 (♀) combined = 75 mg/kg	**Highly toxic**: deaths occurred between days 1 and 3. Clinical signs at doses above 11.3 mg/kg included ataxia, dehydration, piloerection, signs of urinary incontinence, ungroomed appearance, upward curvature of the spine.
Oral (96.5% purity)	Mice, Alderley Park 5/sex/dose 1, 5, 25, 100 mg/kg	LD_{50} = 19.9	**Highly toxic**: Deaths occurred between days 1 and 5. Clinical signs at 25 mg/kg included piloerection, upward curvature of spine, ataxia and salivation. No signs at 100 mg/kg, since deaths occurred on day 1.
Dermal (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 300, 600, 750, 900, 1200 mg/kg	LD_{50} = 632 (♂) LD_{50} = 696 (♀)	**Moderately toxic**: Deaths occurred within 2–3 days. Clinical signs included decreased activity, tiptoe gait, splayed gait, loss of stability, dehydration, signs of urinary incontinence, piloerection, upward curvature of spine.
Inhalation	Rats, Wistar-derived 5/sex/dose 0.015, 0.041, 0.071 mg/L	lethal concentration 50% = 0.0648 mg/L (♂, ♀)	**Moderately toxic**: Time of deaths not stated. Clinical signs included red nasal discharge, chromodacryorrhea, subdued or agitated behaviour, hunched posture, piloerection, abnormal respiratory noise, tiptoe gait, reduced righting reflex.
Eye irritation	Rabbits, New Zealand white (NZW) (6 ♂) 100 mg test material	maximum average score (MAS) = 3.8 maximum irritation score (MIS) = 11.3	**Mildly irritating**: All scores were not zero by day 3
Primary skin irritation	Rabbits, NZW (6 ♀) 500 mg test material	MAS = 0 MIS = 1 (1 h)	**Non-irritating**

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
Skin sensitization (Maximization test)	Guinea pigs, Hartley albino (♂; 20 test animals, 10 controls)	Potential skin sensitizer	**Potential skin sensitizer**
SHORT-TERM TOXICITY: Lambda-cyhalothrin			
90-d dietary	Rats, Alpk/AP Wistar 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/d)	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/d LOAEL = 12.5 mg/kg bw/d	**2.5 mg/kg and above**: ↑hepatic aminopyrine-*N*-demethylase activity and ↑relative liver weights (considered adaptive responses) **12.5 mg/kg**: ↓bw gain and food consumption
52-week oral (in corn oil via gelatin capsules)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 0.1, 0.5, 3.5 mg/kg bw/d	NOAEL = 0.5 mg/kg bw/d LOAEL = 3.5 mg/kg bw/d	**0.5 mg/kg**: slight increases in incidence of subdued behaviour and fluid feces **3.5 mg/kg**: severe ataxia, convulsions, salivation, muscle tremors, auditory hyperaesthesia, subdued behaviour, vomiting, diarrhea; ↓food consumption; ↓testes weight and slightly ↑liver weights
SHORT-TERM TOXICITY: Cyhalothrin			
90-d dietary	Rats, Alpk/AP Wistar derived 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/d)	NOAEL= 2.5 mg/kg bw/d LOAEL= 12.5 mg/kg bw/d	**2.5 mg/kg**: ↓in plasma triglycerides, ↑hepatic aminopyrine-*N*-demethylase, mild proliferation of smooth endoplasmic reticulum (considered non-adverse responses) **12.5 mg/kg**: ↓bw gain in males
21-d dermal	Rabbits, NZW 5/sex/dose 10, 100, 1000 mg/kg bw/d	NOAEL (systemic effects) = 1000 mg/kg bw/d	**1000 mg/kg**: increased incidence of erythema and edema compared with controls; no systemic toxicity
26-week oral (in corn oil via gelatin capsule)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 1, 2.5, 10 mg/kg bw/d	NOAEL not determined	**1 mg/kg and above**: ↑incidence of diarrhea (dose-dependent) **2.5 mg/kg and above**: ↓serum albumin **10 mg/kg**: vomiting, unsteadiness, lack of coordination and excessive salivation
CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY: Cyhalothrin			
2-year dietary	Mice, Charles River 52/sex/dose 0, 20, 100, 500 ppm (0, 2, 10, 50 mg/kg bw/d) Four additional satellite groups of 12/sex/dose were sacrificed after 12 months	NOAEL = 2 mg/kg bw/d LOAEL = 10 mg/kg bw/d	**10 mg/kg**: piloerection and aggressive behaviour (♂); ↑AST (♂, ♀), ↑ALT (♀) **50 mg/kg**: piloerection and aggressive behaviour (♂), hunched posture (♂,♀), slightly ↑mortality (♂), ↓bw gain (♂), ↑AST and ALT in plasma (♂,♀), ↓cholesterol (♀), ↓total plasma protein and globulin (♂) **Not oncogenic**

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
2-year dietary	Rats, Alpk/AP, Wistar derived 62/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/d) Satellite groups of 10/sex/dose sacrificed at 12 months	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/d LOAEL = 12.5 mg/kg bw/d	**2.5 mg/kg**: ↓bw gains (♂), ↓total protein (♀), ↓plasma cholesterol (♂), ↑relative adrenal weight (all considered non-adverse) **12.5 mg/kg**: slight ↑mortality (♂), ↓body weight (♂,♀), ↑plasma AST (♀), ↑total protein (♀), ↑plasma cholesterol (♂), ↑triglycerides (♂,♀), ↓urine volume (♂,♀), ↑relative liver weight (♂,♀), ↑absolute and relative adrenal weight (♀) **Not oncogenic**
REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: Cyhalothrin			
3-generation reproduction, dietary	Rat, Alpk/AP Wistar derived 30 ♀/sex/dose 0, 10, 30, 100 ppm (0, 0.6, 1.7, 5.5 mg/kg bw/d)	NOAEL (maternal) = 0.6 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 1.7 mg/kg bw/d NOAEL (offspring) = 0.6 mg/kg bw/d LOAEL (offspring) = 1.7 mg/kg bw/d	**1.7 mg/kg and above**: ↓bw gain in dams (10–15%) and pups (during lactation period) **5.5 mg/kg**: slight ↓in pup viability during lactation
Teratogenicity, oral gavage	Rats, CD 24 ♀/dose 0, 5, 10, 15 mg/kg bw/d during days 6–15 of gestation	NOAEL (maternal) = 10 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 15 mg/kg bw/d NOAEL (developmental) = 15 mg/kg bw/d	Maternal toxicity: **15 mg/kg**: ↓bw gain, uncoordinated limb movements **No evidence of teratogenicity**
Teratogenicity, oral gavage	Rabbits, NZW 18–22 ♀/dose 0, 3, 10, 30 mg/kg bw/d during days 6–18 of gestation	NOAEL (maternal) = 30 mg/kg bw/d NOAEL (developmental) = 30 mg/kg bw/d	No significant effects on dams or fetuses were observed. **No evidence of teratogenicity**

STUDY	SPECIES OR STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
NEUROTOXICITY: Cyhalothrin			
Delayed neurotoxicity	Hens, 10/dose Dosed singly at 0, 2500, 5000, 10,000 mg/kg bw then observed for 21 days 10 positive controls received tri-ortho cresyl phosphate at 500 mg/kg bw	N/A	**5000 mg/kg and above**: treatment related decreases in bw No signs of neurotoxicity or histopathological changes in the spinal cord observed in any cyhalothrin-treated animals. Positive control animals developed ataxia and exhibited histopathological changes in the spinal cord.

STUDY	SPECIES OR STRAIN OR CELL TYPE AND CONCENTRATIONS OR DOSES EMPLOYED	RESULTS
GENOTOXICITY: Lambda-cyhalothrin		
Reverse mutation in bacteria	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 1.6, 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate ± S9 enzyme	Negative
In vitro chromosomal aberration	Human blood lymphocytes 100, 500, 1000 μg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vitro unscheduled DNA synthesis	HeLa cells 1, 10, 100, 1000 μg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vivo erythrocyte micronucleus assay	Mice (♂,♀ C57BL/6J), bone marrow 0, 22, 35 mg/kg bw/d	Negative
GENOTOXICITY: CYHALOTHRIN		
Reverse mutation in bacteria	*S. typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 4, 20, 100, 500, 2500 μg/plate ± S9 enzyme	Negative
In vivo chromosomal aberration	Male rats, bone marrow sampled at 6 and 24 h after treatment 1 or 5 consecutive oral dose of 0, 1.5, 7.5 mg/kg bw	Negative
In vivo dominant lethal assay	Male mouse (CD-1) 5 consecutive daily oral (gavage) doses of 0, 1, 5, or 10 mg/kg bw	Negative
ARfD: Not determined at time of original review		
ADI: The ADI established at the time of the original review is 0.005 mg/kg bw/d, based on the NOAEL of 0.5 mg/kg bw/d from the 52-week dietary dog study and an uncertainty factor of 100. To accommodate the current approach to risk assessment, using increased safety factors in the absence of acute, short-term and developmental neurotoxicity studies, an additional 3× uncertainty factor should be employed to the existing ADI. The synthetic pyrethroid class of insecticides will undergo reevaluation in the near future at which time the ADI will be considered.		

Appendix II Food residue chemistry summary

Parameter	Pertinent information
Chemical	Lambda-cyhalothrin
Formulation	Saber Insecticide Ear Tag (guarantee: 12.9% w/w)
Animals	Beef cattle and non-lactating dairy cattle
Type of application	Ear tags
No. of ear tags per animal	1 for the control of horn flies 2 for the control of face flies
Duration of treatment	3–4 months
Preslaughter interval	0 days
Nature of the residue in animals **Lactating cattle and goat and laying hen** **ROC**	The majority of the administered dose was excreta-related. Lambda-cyhalothrin was the predominant residue in muscle, fat, milk and egg yolks, as demonstrated by its lipophilic nature (K_{ow} = log P = 7). In liver and kidney tissues, the metabolites resulting from the cleavage of the ester linkage were identified as major residues. Based on the proposed Canadian use pattern for lambda-cyhalothrin (insecticidal ear tag), however, these residues are unlikely to exceed the method LOQ and therefore were not included in the definition of the ROC. The epimer was identified as an impurity of the TGAI, accounting for 10% of lambda-cyhalothrin. Parent and its epimer
Nature of the residue in plants **Crop radiolabelling positions proposed metabolic pathway** **ROC**	Not applicable, based on the nature of the submission
Residue analytical method: plant **Data gathering method** **LOQ** **Confirmation method** **Enforcement method** **ILV**	Not applicable, based on the nature of the submission

Parameter	Pertinent information
Residue analytical method: animal	ROC defined as parent and its epimer
Data gathering method	The published GC–ECD multiresidue method of Braun and Stanek (1982), used to simultaneously determine residues of permethrin, cypermethrin and fenvalerate in vegetable and animal tissues with concurrent determination of organochlorine insecticides, was assumed capable of quantitating residues of lambda-cyhalothrin in liver, kidney, muscle and fat.
LOQ	The LOQ was established at 0.005 ppm; however, there was no evidence that it relates to lambda-cyhalothrin.
Confirmation method	Confirmation of the three pyrethroids was obtained using GC and mass spectrometric detection.
Enforcement method	Data gathering method not suitable for enforcement
ILV	Not performed. In the absence of concurrent method validation or ILV, the specificity of the Braun and Stanek method to quantitate the components of the ROC (lambda-cyhalothrin and its epimer) is questionable.
Multiresidue method	Not provided
Storage stability data	Residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat were stable at –20°C for up to 250 days. Stability of epimer in animal matrices was not addressed.

Parameter	Pertinent information
Meat, milk, poultry or eggs (external application)	Residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat did not exceed 0.1 ppm when animals were treated with 2 ear tags for 7–112 days and slaughtered immediately following removal of the ear tags. The published Braun and Stanek method (1982) was used to determine residues of lambda-cyhalothrin; however, there was no evidence that the components of the ROC were quantitated. Residue data was unreliable, therefore, based on the lack of concurrent method validation or ILV. Based on the rate of depletion of lambda-cyhalothrin from ear tags (41% over a period of 4 months) and on the assumption that all the depleted active ingredient is absorbed by the animal, one animal exposed to 2 ear tags (10% w/w lambda-cyhalothrin equivalent to 1000 mg a.i./ear tag) could absorb up to 800 mg of active ingredient over a 4-month treatment interval. If 90% of the absorbed dose is excreted within 72 h (as per the rat metabolism study), however, residues of lambda-cyhalothrin and its epimer in animal tissues are unlikely to exceed 0.2 ppm. When used according to the proposed label, therefore, total residues will likely be covered under the current MRL of 0.2 ppm, established on meat and meat by-products of cattle, goats, hogs, horses and sheep. As a result, Saber Insecticide Ear Tags, containing lambda-cyhalothrin, can be granted a temporary registration, provided the registrant submits concurrent and ILV of the data gathering method and additional supervised residue trials substantiating the low residues of lambda-cyhalothrin and its epimer expected in tissues of cattle exposed to the ear tags.
Proposed MRLs	No new MRLs are being proposed, due to invalid residue data.
Proposed import tolerances	No import tolerances were proposed.
U.S. tolerances	Tolerances (established on the combined residues of lambda-cyhalothrin and its epimer) of 0.2 ppm in meat and meat by-products and 3.0 ppm in fat of cattle, goats, horses, hogs and sheep are a result of exposure to treated feed.
Codex MRLs	No Codex MRLs have been established for residues of lambda-cyhalothrin and its epimer.
Dietary risk assessment	New MRLs could not be established due to significant deficiencies in the analytical method resulting in invalid residue data. The PMRA, however, calculated a conservative estimate of residues that could be present in cattle meat. This calculated level is below the established MRL of 0.2 ppm, which has an acceptable dietary intake.

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2001-04

Lambda-cyhalothrine
(Sachets auriculaires insecticides Saber)

En application de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, une homologation temporaire a été accordée pour les sachets auriculaires insecticides Saber, une préparation commerciale (Saber Insecticidal Ear Tags) contenant de la lambda-cyhalothrine utilisée pour la lutte contre la mouche des cornes et la mouche de la face des bovins.

Cette note réglementaire contient un résumé des données examinées et la justification de la décision réglementaire rendue pour ce produit.

(also available in English)

Le 9 février 2001

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation temporaire pour les sachets auriculaires insecticides Saber, un insecticide mis au point par Schering-Plough Animal Health pour les bovins à viande et les bovins laitiers qui ne sont pas en lactation. L'insecticide contient la matière active lambda-cyhalothrine qui est efficace contre la mouche des cornes et la mouche de la face.

Cette homologation temporaire est conditionnelle à ce que Schering-Plough Animal Health effectue des études supplémentaires sur les résidus. Après l'examen de ces nouvelles données, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre la décision réglementaire finale.

Table des matières

1.0 Matière active (propriétés et utilisations) 1
1.1 Description de la matière active et de ses impuretés 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques des matière actives et de la préparation commerciale 2

2.0 Méthodes d'analyse 3
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 3
2.2 Méthode d'analyse pour la formulation 3
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 3
2.3.1 Méthodes d'analyse pour plusieurs résidus 3
2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux 3
2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 3

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 4
3.1 Résumé toxicologique intégré 4
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 7
3.3 Dose aiguë de référence 7
3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle 7
3.5 Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 8
3.5.1 Évaluation de l'exposition des exploitants agricoles 8
3.5.2 Exposition occasionnelle 8
3.5.3 Travailleurs 8

4.0 Résidus 8
4.1 Sommaire sur les résidus 8

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 11

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 11

7.0 Résumé intégré de l'efficacité 11
7.1 Efficacité 11
7.2 Lutte antiparasitaire intégrée et acquisition de résistance aux insecticides 11

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 12

9.0 Décision réglementaire 12

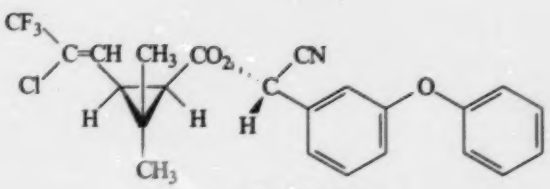
Liste des abréviations 13

Annexe I Sommaire des études de toxicité portant sur la lambda-cyhalothrine (avec des références à des études à plus long terme sur la cyhalothrine) 15

Annexe II Sommaire des données chimiques sur les résidus dans les aliments 21

1.0 Matière active (propriétés et utilisations)

1.1 Description de la matière active et de ses impuretés

Matière active :	Lambda-cyhalothrine
Fonction :	Insecticide
Nom chimique :	
Union internationale de chimie pure et appliquée :	Produit de réaction contenant des quantités égales de (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl) diméthylcyclopropanecarboxylate de (*S*)-α-cyano-3-phénoxybenzyle et de (*Z*)-(1*S*,3*S*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (*R*)-α-cyano-3-phénoxybenzyle
Chemical Abstract Services (CAS) :	[1α(*S**),3α(*Z*)]-(±)-cyano(3-phénoxyphenyl)méthyl 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate
Numéro CAS :	91465-08-6
Formule moléculaire :	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$
Masse moléculaire :	449,9
Formule développée :	 (*S*) (*Z*)-(1*R*)-*cis*
Pureté minimale de la matière active :	81,0 %
Numéro LPA :	24567

1.2 Propriétés physiques et chimiques des matière actives et de la préparation commerciale

Préparation commerciale : sachets auriculaires insecticides SABER

Propriété	Résultat
Couleur	Bleu-violet
Odeur	Légère odeur d'insecticide
État physique	Solide
Type de formulation	Insecticide dans une matrice de plastique
Teneur minimale garantie	Lambda-cyhalothrine : 12,9 % (proposée)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis ou faisant partie de la catégorie de substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), selon l'annexe II de la directive d'homologation, DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*
Contenant et description	Sachet de 4 mL en polyéthylène
Masse volumique	Non disponible
pH	Produit solide, insoluble dans l'eau.
Action oxydante ou réductrice	Ce produit ne contient pas d'agents oxydants ni d'agents réducteurs.
Stabilité à l'entreposage	Selon les données, ce produit est stable à 50 °C pendant trois mois et à la température ambiante pendant neuf mois s'il est entreposé dans son emballage commercial.
Explosivité	Ce produit n'est pas explosif.

1.3 Détails sur l'utilisation

Les sachets auriculaires insecticides Saber [12,9 % de lambda-cyhalothrine (m/m)] seront utilisés contre la mouche des cornes, *Haematobia irritans* (L.), et la mouche de la face, *Musca autumnalis* DeGeer chez les bovins à viande et les bovins laitiers qui ne sont pas en lactation.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Sans objet, car la matière active de qualité technique est déjà homologuée.

2.2 Méthode d'analyse pour la formulation

On a utilisé une méthode de chromatographie gazeuse (CG) avec détecteur à ionisation de flamme et un étalon interne pour déterminer la teneur en matières actives de cette formulation. Tous les aspects de cette méthode d'analyse ont été évalués et validés; elle a donc été jugée acceptable comme méthode de contrôle pour l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse pour plusieurs résidus

On n'a démontré ni la pertinence ni l'acceptabilité des méthodes actuelles d'analyse pour plusieurs résidus aux fins de l'analyse de la lambda-cyhalothrine et de son épimère.

2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

Sans objet étant donné la nature de la demande.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

Selon les études du métabolisme animal (chèvres et vaches en lactation, et pondeuses) et la chimie de la matière active de qualité technique (MAQT), le résidu préoccupant (RP) est la lambda-cyhalothrine et son épimère. On a présenté trois méthodes d'analyse pour le dosage de la lambda-cyhalothrine dans des matrices animales : la méthode d'analyse des résidus n° 86 de la Division de la protection des végétaux (PPRAM-86) utilisée pour l'étude de la stabilité à l'entreposage au congélateur, une méthode dérivée de celle de Braun et Stanek (1982), et la méthode publiée par Braun et Stanek (1982) utilisée pour les essais supervisés sur les résidus.

On utilise la méthode d'analyse PPRAM-86 pour doser les résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux par CG avec détecteur à capture d'électrons (GC–DCE). Une méthode à étalon interne sert comme marqueur pour le temps de rétention, la réponse et l'étalonnage. Les limites de quantification (LQ) sont de 0,01 ppm pour les tissus et de 0,002 ppm pour le lait. La validation de la méthode opératoire montre qu'à des teneurs d'enrichissement se situant entre 0,005 et 5,0 ppm, les taux de récupération moyens dans le lait et les tissus varient entre 84 et 92 %, avec des écarts-types de 16 à 22 %, ce qui indique une répétabilité acceptable. Les chromatogrammes des solutions étalons sont exempts d'interférences dans la zone utile pour l'analyse et les pics sont bien définis et symétriques. On obtient

une réponse linéaire pour la lambda-cyhalothrine détectée dans la matrice et le solvant (coefficient de corrélation $r > 0,99$) à l'intérieur la plage de 0,05–5,0 ppm.

Schering Canada Inc. a mis au point une méthode d'analyse par CG–DCE (dérivée de la méthode de Braun et Stanek, 1982) pour le dosage des résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles, les tissus adipeux et le poil de bovins à viande et de bovins laitiers qui ne sont pas en lactation. Cette méthode d'analyse donne des taux de récupérations très variables (42–172 %) avec de forts écarts-types (17–44 %) et de fortes interférences du milieu dans les chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins de reins, de foie, de muscles et de tissus adipeux. Cette méthode semble impropre au dosage des composantes du RP. En raison de ces lacunes, on a jugé que cette méthode ne convenait ni à la collecte des données ni au contrôle de l'application de la loi.

On a utilisé la méthode d'analyse publiée par Braun et Stanek (1982) pour les essais supervisés sur les résidus afin de doser les résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux d'animaux traités avec les sachets auriculaires insecticides Saber. Cette méthode d'analyse pour plusieurs résidus par CG–DCE permet le dosage simultané des résidus de perméthrine, de cyperméthrine et de fenvalérate, ainsi que des insecticides organochlorés présents dans les tissus d'animaux. La limite de détection indiquée est de 0,005 ppm. La validation de la méthode donne des taux de récupération moyens de 82 à 97 % à des teneurs d'enrichissement de 0,01, 0,1 et de 1,0 ppm pour chacune des trois pyréthrines dans les muscles, le jaune d'oeuf et le lait. Aucune méthode à étalon interne ou externe n'a été utilisée comme marqueur pour le temps de rétention, la réponse et l'étalonnage.

Aucune validation interlaboratoire (VI) n'a été effectuée pour ces trois méthodes d'analyse. Par conséquent, leur fiabilité et leur reproductibilité pour doser le RP (la lambda-cyhalothrine et son épimère) dans les matrices animales n'ont pas été démontrées. De plus, faute d'une validation parallèle de la méthode de collecte de données de Braun et Stanek, la validité des données sur les résidus est considérée douteuse, puisqu'il n'a pas été possible de déterminer si les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère étaient dosés indépendamment des trois pyréthrines (perméthrine, cyperméthrine et fenvalérate) et des insecticides organochlorés.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique intégré

La lambda-cyhalothrine est un pyréthroïde synthétique constitué de deux des quatre énantiomères de la cyhalothrine. La demande d'homologation de la lambda-cyhalothrine technique comportait des études de toxicité sur la lambda-cyhalothrine et la cyhalothrine. Les études principales (études de toxicité chronique et d'oncogénicité, études de toxicité sur plusieurs générations pour la reproduction chez les rats, études tératologiques chez les rats et les lapins) ne portaient que sur la cyhalothrine et non sur la lambda-cyhalothrine. On a effectué des études de toxicité aiguë, de toxicité à court terme et de mutagénécité avec la cyhalothrine et la lambda-cyhalothrine. Aucune étude de toxicité aiguë n'a été

présentée pour la préparation commerciale de sachets auriculaires insecticides Saber et on a demandé que les données de toxicité aiguë de la MAQT puissent être utilisées pour l'étiquetage.

L'examen initial a révélé que les données disponibles permettaient de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques, métaboliques et toxicologiques de la cyhalothrine et de la lambda-cyhalothrine. Des études à court terme (90 jours) chez les rats effectuées avec ces deux composés n'ont pas permis de démontrer l'existence de différences au niveau des organes cibles ou des seuils d'effets. Même si on a observé des signes cliniques de toxicité aux faibles doses chez les chiens traités avec la lambda-cyhalothrine pendant 52 semaines, les profils de toxicité des deux composés était semblables à ceux obtenus avec des chiens ayant reçu de la cyhalothrine pendant 26 semaines. On a donc déterminé que les résultats d'études des effets de la cyhalothrine chez les rats (toxicité chronique, oncogénicité, tératologie, effets sur la reproduction) pouvaient convenir pour l'évaluation de la toxicité de la lambda-cyhalothrine.

Une étude visant à comparer l'absorption, le métabolisme et l'excrétion de la lambda-cyhalothrine et de la cyhalothrine chez les rats a permis de démontrer qu'environ 25 et 65 % d'une dose orale unique des deux composés chimiques étaient excrétés respectivement dans l'urine et les fèces, en moins de 72 h. Les teneurs en substances radioactives des tissus étaient semblables, les teneurs les plus fortes était celles des tissus adipeux. Les principaux métabolites de la lambda-cyhalothrine et de la cyhalothrine étaient semblables; il s'agissait notamment de l'acide cyclopropylcarboxylique et de son conjugé glucuronide, de l'acide 3-phénoxybenzoïque, de l'acide 3,4′-hydroxyphénoxybenzoïque, ainsi que de son sulfate conjugué.

Lorsque administrée par voie orale, la lambda-cyhalothrine a une forte toxicité aiguë pour les rats et la souris. Lorsque administrée par voie cutanée ou respiratoire, elle présente une toxicité aiguë modérée pour les rats. La lambda-cyhalothrine est légèrement irritante pour les yeux et elle n'irrite pas la peau des lapins. Les résultats d'une étude de sensibilisation n'étaient pas clairs, mais il a été établi que le Charge 100EC, une formulation contenant 100 g/L de lambda-cyhalothrine, est un irritant et un sensibilisant cutanés. En général, on estime que les pyréthroïdes synthétiques (c.-à-d. la cyperméthrine, la deltaméthrine, etc.), dont la structure chimique est semblable à celle de la lambda-cyhalothrine, sont des agents sensibilisants.

Dans toutes les études de toxicité orale, cutanée et respiratoire aiguës, les signes de toxicité manifestes étaient caractéristiques des effets neurotoxiques propres aux pyréthroïdes synthétiques. Cependant, on n'a pas observé de lésions pathologiques importantes au niveau des tissus nerveux.

Dans une étude alimentaire subchronique (90 jours) chez les rats avec la lambda-cyhalothrine, on observe des changements adaptatifs au niveau du foie à une dose de 12,5 mg/kg m. c. par jour (dose sans effet nocif observable [DSENO] de 2,5 mg/kg m. c. par jour), alors qu'au cours d'une étude d'un an avec les chiens, on observe des signes cliniques de neurotoxicité (comportement timide, salivation, tremblements musculaires, forte ataxie et convulsions) à la dose la plus élevée, à savoir

3,5 mg/kg m. c. par jour (DSENO = 0,5 mg/kg m. c. par jour), sans signes neuropathologiques correspondants. Cette observation indique que le chien est une espèce plus sensible que le rat pour l'étude des effets toxiques de la lambda-cyhalothrine. Au cours d'une étude de 21 jours des effets cutanés de la cyhalothrine chez les lapins, l'irritation de la peau est le seul effet observé à une dose limite de 1 000 mg/kg.

D'après les résultats des études à long terme sur des rongeurs, le cyhalothrine technique n'est pas oncogène pour le rat ou la souris jusqu'à la plus forte dose testée. D'après les signes cliniques observés chez les mâles (piloérection et comportement agressif), la DSENO pour la souris est de 2 mg/kg m. c. par jour. On note également à la deuxième dose la plus élevée des augmentations de l'aspartate aminotransférase (AST) (mâles et femelles), ainsi que de l'alanine aminotransférase (ALT) (femelles). La DSENO chez les rats traités à 2,5 mg/kg m. c. par jour est fondée sur les observations suivantes : légère augmentation de la mortalité (mâles), diminution du gain de masse corporelle (mâles et femelles), altération des paramètres chimiques cliniques, augmentation de la masse relative du foie (mâles et femelles) ainsi que des masses absolue et relative des surrénales (femelles). Toute la batterie d'études de génotoxicité (*in vitro* et *in vivo*) avec la lambda-cyhalothrine et la cyhalothrine ont donné des résultats négatifs.

Une étude sur la toxicité de la cyhalothrine pour la reproduction menée auprès de trois générations de rats a révélé que la DSENO chez les mères et chez leur progéniture est de 0,6 mg/kg m. c. par jour, d'après la masse corporelle réduite chez les mères et leurs petits (pendant la lactation) observée à la deuxième dose la plus élevée (1,7 mg/kg m. c. par jour). On n'a observé aucun signe d'augmentation de la sensibilité chez les jeunes exposés à la lambda-cyhalothrine.

Des études de tératologie sur les effets de la cyhalothrine chez les rats et les lapins n'ont mis en évidence aucun effet sur le développement de ces espèces. La DSENO chez les mères rates est de 10 mg/kg m. c. par jour, d'après la diminution du gain de masse corporelle et les signes cliniques de neurotoxicité observés chez les mères (le seuil avec effet nocif observable [SENO] est de 15 mg/kg m. c. par jour). On a observé des signes de neurotoxicité chez deux animaux aux jours 8–10 et 12–18. La DSENO pour le développement est de 15 mg/kg par jour, la plus forte dose testée. On n'observe aucun effet significatif chez les lapins, dont la DSENO chez les mères et au niveau du développement est de 30 mg/kg m. c. par jour. Il n'y a aucun signe d'augmentation de la sensibilité chez les jeunes exposés à la cyhalothrine.

On n'a pas observé d'effets neurotoxiques différés de la cyhalothrine chez les poules.

Rien, dans la base de données, ne laisse supposer que la lambda-cyhalothrine peut avoir des effets nocifs sur les systèmes endocriniens ou immunitaires.

Les études sur la toxicité aiguë (rats et souris) et subchronique (chiens) révèlent donc que le principal effet toxicologique préoccupant pour la lambda-cyhalothrine est représenté par les signes cliniques de neurotoxicité, caractéristiques des effets neurotoxiques associés aux pyréthroïdes synthétiques. De plus, une étude tératologique menée sur des rats a mis en évidence des signes cliniques de neurotoxicité (mouvements désordonnés

des membres) chez deux mères. On ne trouve pourtant aucun effet neuropathologique correspondant dans la base de données. La base de données toxicologiques de la lambda-cyhalothrine (qui inclut les données des études effectuées avec la cyhalothrine) ne fait pas état de résultats d'études de neurotoxicité aiguë ou à court terme, ou d'études de neurotoxicité au niveau du développement, qui permettraient de poursuivre l'examen de cet effet toxicologique.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) pour la lambda-cyhalothrine, établie lors de l'examen initial est de 0,005 mg/kg m. c. par jour, d'après une DSENO de 0,5 mg/kg m. c. par jour provenant d'une étude alimentaire de 52 semaines avec le chien, et un facteur d'incertitude de 100 (10× pour les variations inter-espèces et 10× pour les variations intra-espèces). Pour tenir compte de l'approche actuelle d'évaluation des risques, qui utilise des facteurs de sécurité plus élevés à cause de l'absence d'études de neurotoxicité (aiguë, à court terme et développement), il faut appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire de 3× à la DJA actuelle. On prévoit entreprendre d'ici peu une réévaluation de la catégorie des insecticides à base de pyréthroïdes synthétiques, après quoi la DJA fera l'objet d'un réexamen.

3.3 Dose aiguë de référence

Aucune dose aiguë de référence (DAR) n'a été établie dans le cours de l'examen initial.

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

La voie d'exposition potentielle à la matière active se limite au contact cutané direct, avec une exposition par année.

Le titulaire de l'homologation a demandé d'être dispensé de l'exigence de présentation de données de toxicité aiguë concernant cette préparation commerciale, étant donné que les sachets auriculaires insecticides Saber renferment 1,29 g de lambda-cyhalothrine dans une matrice inerte de PVC, la seule matière libérée étant la lambda-cyhalothrine. On a utilisé les données de toxicité de la MAQT (LPA 24567) à l'appui de cette demande.

La lambda-cyhalothrine a une forte toxicité aiguë par voie orale chez les rats (dose létale à 50 % [DL_{50}] de 79 et 56 mg/kg respectivement chez les mâles et femelles). Sa toxicité aiguë par voie cutanée est modérée pour les rats (DL_{50} de 632 et 696 mg/kg respectivement chez les mâles et chez les femelles). Cette matière s'inscrit dans la catégorie des irritants oculaires légers pour le lapin, mais elle n'est pas irritante pour la peau du lapin et ne sensibilise pas la peau du cobaye.

Bien que la MAQT présente une forte toxicité aiguë par voie orale, cette voie d'exposition ne s'applique pas au profil d'utilisation agricole. On a donc jugé que les données de toxicité cutanée aiguë sont plus appropriées pour les recommandations devant figurer sur l'étiquette.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition des exploitants agricoles

Il faut environ 7 h par année à un exploitant agricole pour poser des sachets à tous les animaux d'un troupeau moyen de 83 bêtes. On considère donc que cette personne subit une exposition aiguë pendant cette durée. Toutefois, étant donné que la pression de vapeur de ce produit est faible ($1,5 \times 10^{-9}$ mm Hg), l'exposition respiratoire s'avère négligeable.

L'utilisation de gants résistant aux agents chimiques devrait atténuer toute exposition cutanée potentielle.

Les risques n'ont pas fait l'objet d'une évaluation quantitative.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Étant donné que les sachets auriculaires sont des sources à libération lente et ne sont utilisés qu'en milieu agricole, l'exposition accidentelle de tiers devrait être négligeable.

3.5.3 Travailleurs

L'exposition à la matière active après la pose des sachets est limitée au temps de manipulation pour l'enlèvement des vieux sachets auriculaires. Ces derniers contiennent habituellement de très faibles concentrations de matière active résiduelle. Au moment de l'enlèvement, il faut donc réduire au minimum l'exposition à la matière active résiduelle en portant des gants résistant aux agents chimiques.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire sur les résidus

Les études sur le métabolisme des ruminants, de la volaille, du rat et du chien montrent que la lambda-cyhalothrine est rapidement excrétée, d'abord sous la forme du composé initial non modifié, principal résidu dans les muscles, les tissus adipeux, le lait et les jaunes d'oeufs, ce qui concorde bien avec sa nature lipophile (coefficient de partage *n*-octanol–eau [K_{oe}] = log P = 7). Dans le foie et les reins, la lambda-cyhalothrine est largement métabolisée en CPA, soit l'acide 1*RS*-3-(*ZE*-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique, en HO-CPA, soit l'acide 3-(*Z*-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2-hydroxyméthyl-2-méthylcyclo-propanecarboxylique, en 3-PBA, soit l'acide 3-phénoxybenzoïque et en 4′-OH-3-PBA, soit l'acide 3-(4′hydroxy)-phénoxybenzoïque, ce qui laisse supposer qu'il y a hydrolyse du lien ester du composé initial, suivie d'hydroxylation et de la conjugaison des fractions cyclopropyle et benzyle. Même si ces métabolites représentent la majeure partie des résidus extractibles dans les tissus, d'après le profil d'utilisation proposé au Canada pour la lambda-cyhalothrine

(sachets auriculaires insecticides), il est peu probable que leur teneur dépasse la LQ de la méthode et, pour cette raison, il faut éviter d' inclure ces métabolites dans la définition du RP. Étant donné que l'épimère est une impureté de la MAQT, représentant environ 10 % des résidus de lambda-cyhalothrine, on a défini le RP comme la lambda-cyhalothrine et son épimère.

Schering Canada Inc. a mis au point une méthode de CG–DCE (dérivée de celle de Braun et Stanek, 1982) pour le dosage des résidus de la lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles, les tissus adipeux et le poil des bovins à viande et des bovins laitiers qui ne sont pas en lactation. Cette méthode d'analyse donne des taux de récupération très variables (42–172 %) avec d'importants écarts-types (17–44 %) et de fortes interférences du milieu dans des chromatogrammes représentatifs d'échantillons de tissus témoins. De plus, les pics des étalons et des échantillons enrichis et traités sont mal définis et peu symétriques. Cette méthode ne semble pas convenir au dosage des résidus de l'épimère. Pour cette raison, on a déterminé que cette méthode ne convenait pas à la collecte des données ni au contrôle de l'application de la loi.

On a analysé les échantillons de poils et de tissus de bovins porteurs de sachets auriculaires Saber à l'aide de la méthode CG–DCE de Braun et Stanek (1982). Cette méthode permet le dosage simultané des résidus de trois pyréthrines synthétiques (perméthrine, cyperméthrine et fenvalérate), ainsi que des insecticides organochlorés, présents dans les tissus végétaux et animaux. La seule différence entre la méthode de Schering Canada Inc. et celle de Braun et Stanek est le solvant d'extraction (le dichlorométhane plutôt que l'hexane) utilisé à l'étape de la séparation liquide–liquide. La méthode de validation montre qu'à des teneurs d'enrichissement de 0,01, 0,1 et 1,0 ppm pour chacune des trois pyréthrines dans les muscles, le jaune d'oeuf et le lait, on obtient des taux moyens de 82–97 %. Aucune méthode à étalon interne ou externe n'a été utilisée comme référence pour le temps de rétention et l'étalonnage.

Aucune validation interlaboratoire (VI) n'a été effectuée pour ces méthodes d'analyse. Par conséquent, la fiabilité et la reproductibilité de ces méthodes pour doser le RP (la lambda-cyhalothrine et son épimère) dans les matrices animales n'ont pas été démontrées. De plus, faute d'une validation parallèle de la méthode de collecte de données de Braun et Stanek, la validité des données sur les résidus est considérée douteuse, puisqu'il n'a pas été possible de déterminer si les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère étaient dosés indépendamment des trois pyréthrines (perméthrine, cyperméthrine et fenvalérate) et des insecticides organochlorés.

Les études de stabilité à l'entreposage au congélateur ont démontré que les résidus de lambda-cyhalothrine étaient stables dans des échantillons de foie, de reins, de muscles et de tissus adipeux entreposés jusqu'à 250 jours à –20 °C. Étant donné que les tissus d'échantillons utilisés pour les essais supervisés étaient entreposés pendant la durée des études, des calculs d'ajustement ne sont pas vraiment nécessaires pour tenir compte des pertes possibles de résidus de lambda-cyhalothrine au cours de l'entreposage. Comme il a été déterminé que le RP était le composé initial et son épimère, il faudrait examiner la stabilité de l'épimère dans les échantillons de matrices animales entreposés.

Les essais supervisés sur les résidus des sachets auriculaires insecticides Saber ont révélé que les résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux ne dépassent pas 0,1 ppm chez des animaux traités pendant des périodes de 7 à 112 jours et abattus immédiatement après le traitement. Cependant, faute d'une validation parallèle ou d'une VI de la méthode de collecte des données, les données sur les résidus ont été jugées inacceptables.

Selon les données déjà présentées, le taux d'épuisement de la lambda-cyhalothrine des sachets auriculaires est de 41 % sur une période de quatre mois. D'après l'hypothèse selon laquelle les résidus de matière active épuisée sont absorbés par l'animal, un animal portant deux sachets auriculaires (1 000 mg m. a./sachet auriculaire) pourrait absorber jusqu'à 800 mg de matière active au cours d'une période de traitement de 4 mois. Toutefois, si 90 % de la dose absorbée est excrétée dans les 72 h (selon l'étude sur le métabolisme du rat), les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère dans les tissus des animaux ne devraient pas dépasser 0,2 ppm. Donc, si on utilise des sachets auriculaires insecticides Saber conformément au mode d'emploi proposée sur l'étiquette (teneur garantie de 12,9 % m/m, deux sachets par animal, période de traitement de 4 mois, délai de 0 jour avant l'abattage), les résidus totaux dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux des bovins à viande et des bovins laitiers non en lactation seront vraisemblablement inférieurs à l'actuelle limite maximale de résidus (LMR) de 0,2 ppm, qui vise la viande et les sous-produits de viande de boeuf, de chèvre, de porc, de cheval et de mouton. On peut donc accorder une homologation temporaire aux sachets auriculaires insecticides Saber qui contiennent de la lambda-cyhalothrine à la condition que Schering Canada Inc. présente une validation parallèle et une VI de la méthode de collecte de données. De plus, le titulaire de l'homologation devra présenter des données sur les résidus à l'appui des faibles teneurs en résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère que devraient présenter les tissus d'animaux exposés aux sachets auriculaires Saber.

Considérant les lacunes de la méthode d'analyse et dans l'étude sur la stabilité à l'entreposage au congélateur, il a été déterminé que les données sur les résidus étaient invalides et ne permettaient pas l'établissement de nouvelles LMR pour la viande et les sous-produits de la viande. Toutefois, l'ARLA a établi une valeur estimée prudente pour les résidus potentiels dans la viande de boeuf. Cette valeur calculée est inférieure à la LMR existante de 0,2 ppm, qui correspond à un risque acceptable pour l'absorption par voie alimentaire.

On ne peut donc autoriser qu'à titre temporaire l'utilisation des sachets auriculaires insecticides Saber en agriculture pour la lutte contre la mouche des cornes et la mouche de la face des bovins à viande et des bovins laitiers non en lactation. Cette autorisation est conditionnelle à ce que le titulaire remédie aux lacunes de la méthodologie d'analyse, de l'étude sur la stabilité à l'entreposage au congélateur et des essais supervisés sur les résidus.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

Sans objet pour les sachets auriculaires.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

Sans objet pour les sachets auriculaires.

7.0 Résumé intégré de l'efficacité

7.1 Efficacité

Les résultats de deux études effectuées sur le terrain au Canada pour évaluer l'efficacité des sachets auriculaires insecticides Saber contre la mouche des cornes et la mouche de la face chez les bovins à viande ont été présentés pour examen. Le demandeur de l'homologation a également présenté, à l'appui de cette demande, cinq études faites aux États-Unis sur des sachets auriculaires contenant de la lambda-cyhalothrine utilisée pour la lutte contre la mouche des cornes et parfois aussi contre la mouche de la face des bovins.

Les données présentées justifient l'homologation des sachets auriculaires insecticides Saber contre la mouche des cornes pendant toute la saison (réduction supérieure à 90 %). De plus, selon ces données, les sachets auriculaires insecticides Saber sont efficaces contre les mouches de la face pendant seulement deux mois, mais à raison d'un sachet auriculaire par animal au lieu de deux. Cependant, la teneur proposée de 12,9 % de lambda-cyhalothrine pour lutter contre la mouche des cornes et la mouche de la face est supérieure à celle de 10 %, dont l'efficacité a été démontrée. Puisque l'utilité d'une teneur en lambda-cyhalothrine plus élevée (12,9 %) n'a pas été démontrée, on considère que seule la teneur de 10 % est justifiée pour les sachets auriculaires insecticides Saber.

7.2 Lutte antiparasitaire intégrée et acquisition de résistance aux insecticides

Beaucoup de données montrent que la mouche des cornes acquiert une résistance aux insecticides administrés par les sachets auriculaires. En effet, dès 1991, il a été démontré que les populations canadiennes de mouche des cornes résistaient aux pyréthroïdes synthétiques, soit six ou sept ans après l'introduction de ces composés. Cette situation s'est aggravée du fait que la plupart des programmes de sachets auriculaires n'utilisent que des pyréthroïdes synthétiques et que les seuls hôtes des mouches des cornes sont les bovins. Toutes les conditions favorisant la résistance des mouches des cornes se trouvent donc réunies.

Comme on a déjà noté une résistance aux pyréthroïdes chez la mouche des cornes, il est peu probable que le produit proposé pourra contribuer d'une façon significative à un programme de gestion de la résistance. En effet, tout donne à penser que les mouches des cornes développeront une résistance à la lambda-cyhalothrine. Afin de réduire au minimum cette possibilité, l'étiquette présente une mise en garde pour la gestion de la résistance, conforme à la DIR99-06, *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance des pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Ce produit ne contient pas de produits de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA ou faisant partie de la catégorie de substances de la voie 1 du PGST, selon l'Annexe II de la DIR99-03.

Bien que son K_{oe} soit supérieur ou égal à 5,0, ce qui indique qu'elle peut être bioaccumulée dans des conditions normales d'utilisation, la lambda-cyhalothrine n'est pas rejetée dans l'environnement en général parce que la matière active est confinée dans la matrice de plastique du sachet auriculaire, qui est enlevé après épuisement. Le mode d'emploi de l'étiquette présente des instructions pour une élimination appropriée.

9.0 Décision réglementaire

Une homologation temporaire a été accordée aux sachets auriculaires insecticides Saber contenant 10 % de lambda-cyhalothrine, appliqués à raison d'un sachet auriculaire par animal, pour la lutte contre la mouche des cornes et la mouche de la face chez les bovins à viande et les bovins laitiers non en lactation, conformément à l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, à la condition qu'on présente des études suivantes : méthodologie analytique, étude de stabilité à l'entreposage au congélateur et essais supervisés sur les résidus.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
CG	chromatographie gazeuse
CMM	cote moyenne maximale(à 24, 48 et 72 h)
CODEX	Commission du Codex Alimentarius
DSENO	dose sans effet nocif observable
DAR	dose aiguë de référence
DCE	détecteur à capture d'électrons
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
EPA	Environnemental Protection Agency
h	heure(s)
IIP	indice d'irritation primaire
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
LMR	limite maximale de résidus
LPA	Loi sur les produits antiparasitaires
LQ	limite de quantification
m. c.	masse corporelle
MAQT	matière active de qualité technique
NZW	New Zealand white
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	partie par million
r	coefficient de corrélation
RP	résidu préoccupant
SENO	seuil avec effet nocif observable
VI	validation interlaboratoire

Annexe I Sommaire des études de toxicité portant sur la lambda-cyhalothrine (avec des références à des études à plus long terme sur la cyhalothrine)

MÉTABOLISME

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : Chez les rats, environ 25 et 65 % d'une dose orale unique de cyhalothrine et de lambda-cyhalothrine sont excrétés respectivement dans l'urine et les fèces, au bout de 72 h.

Distribution et organes cibles : La distribution de la cyhalothrine et de la lambda-cyhalothrine sont comparables (tissus adipeux > reins > foie > sang).

Composé(s) toxicologiquement significatif(s) : Les principaux métabolites de la cyhalothrine et de la lambda-cyhalothrine sont semblables. Après l'administration de la cyhalothrine, on ne note aucun changement de la cyhalothrine dans l'urine ou la bile, et les fèces contiennent surtout de la cyhalothrine non modifiée. Les métabolites de l'urine et de la bile sont formés par hydrolyse du lien ester; il s'agit notamment de l'acide cyclopropylcarboxylique et de son glucuronide conjugué, de l'acide 3-phénoxybenzoïque, de l'acide 3,4'-hydroxyphénoxybenzoïque et de son sulfate conjugué.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANE CIBLE, EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
TOXICITÉ AIGUË : lambda-cyhalothrine			
Orale (pureté : 92,6 %)	Rats, Alderley Park : 5/sexe/dose 29,7, 50,8, 62,5, 75,3, 94,1 mg/kg	DL_{50} : 54 (♂,♀)	**Fortement toxique** : La plupart des morts surviennent dans les 24 h. Les signes cliniques sont notamment une activité diminuée, une démarche maladroite, le recourbement de la colonne vers le haut, l'incontinence urinaire, la piloérection et la salivation.
Orale (pureté : 96 %)	Rats, Alderley Park : 5/sexe/dose 11,3, 23, 24, 47, 102, 136, 137, 216 mg/kg	DL_{50} : 100 (♂) DL_{50} : 59 (♀) combinée : 75 mg/kg	**Fortement toxique** : Les morts surviennent du jour 1 au jour 3. Les signes cliniques à des doses supérieures à 11,3 mg/kg son notamment l'ataxie, la déshydratation, la piloérection, l'incontinence urinaire, l'aspect ébouriffé et le recourbement de la colonne vers le haut.
Orale (pureté : 96,5 %)	Souris, Alderley Park : 5/sexe/dose 1, 5, 25, 100 mg/kg	DL_{50} : 19,9	**Fortement toxique** : Les morts surviennent du jour 1 au jour 5. Les signes cliniques à 25 mg/kg sont notamment la piloérection, le recourbement de la colonne vers le haut, l'ataxie et la salivation. On n'a observé aucun signe à 100 mg/kg étant donné que les morts surviennent au jour 1.
Cutanée (pureté : 92,6 %)	Rats, Alderley Park : 5/sexe/dose 300, 600, 750, 900, 1 200 mg/kg	DL_{50} : 632 (♂) DL_{50} : 696 (♀)	**Modérément toxique** : Les morts surviennent en 2 ou 3 jours. Les signes cliniques sont notamment une activité diminuée, une démarche sur la pointe des orteils, une démarche maladroite, un manque de stabilité, la déshydratation, l'incontinence urinaire, la piloérection et le recourbement de la colonne vers le haut.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANE CIBLE, EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
Respiratoire	Rats, esp. dérivée de Wistar : 5/sexe/dose 0,015, 0,041, 0,071 mg/L	Concentration létale à 50 % : 0,0648 mg/L (♂, ♀)	**Modérément toxique** : Date de la mortalité non indiquée. Les signes cliniques sont notamment des pertes de liquides et de sang par le nez, le syndrome des larmes de sang, un comportement timide ou agité, une position voûtée, la piloérection, des bruits respiratoires anormaux, une démarche sur la pointe des orteils et une diminution du réflexe de redressement.
Irritation des yeux	Lapins, New Zealand white (NZW) (6 ♂) : 100 mg de produit à l'essai	Cote moyenne maximale (CMM) : 3,8 Indice d'irritation primaire (IIP) : 11,3	**Modérément irritant** : Toutes les cotes n'étaient pas à zéro au jour 3.
Irritation cutanée primaire	Lapins, NZW (6 ♀) : 500 mg de produit à l'essai	CMM : 0 IIP : 1 (1 h)	**Non irritant**
Sensibilisation cutanée (test de maximisation)	Cobayes albinos, Hartley : (♂; 20 sujets, 10 témoins)	Sensibilisant cutané possible	**Sensibilisant cutané possible**
TOXICITÉ À COURT TERME : Lambda-cyhalothrine			
90 jours, par voie alimentaire	Rats, Alpk/AP Wistar : 20/sexe/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0,5, 2,5, 12,5 mg/kg m. c. par jour)	DSENO : 2,5 mg/kg m. c. par jour SENO : 12,5 mg/kg m. c. par jour	**2,5 mg/kg et plus** : ↑ activité de l'aminopyrine-*N*-déméthylase hépatique et ↑ masse relative du foie (compte tenu des réponses d'adaptation). **12,5 mg/kg** : ↓ gain de m. c. et de la consommation alimentaire.
52 semaines, par voie orale (huile de maïs en capsules de gélatine)	Chiens, Beagle : 6/sexe/dose 0, 0,1, 0,5, 3,5 mg/kg m. c. par jour	DSENO : 0,5 mg/kg m. c. par jour SENO : 3,5 mg/kg m. c. par jour	**0,5 mg/kg** : légères augmentations de l'incidence du comportement timide et des fèces liquides. **3,5 mg/kg** : grave ataxie, convulsions, salivation, tremblements musculaires, hyperesthésie auditive, comportement timide, vomissements, diarrhée; ↓ consommation alimentaire; ↓ masse des testicules et légère ↑ masse du foie.
TOXICITÉ À COURT TERME : Cyhalothrine			
90 jours, par voie alimentaire	Rats, esp. dérivée de Alpk/AP Wistar : 20/sexe/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0,5, 2,5, 12,5 mg/kg m. c. par jour)	DSENO : 2,5 mg/kg m. c. par jour SENO : 12,5 mg/kg m. c. par jour	**2,5 mg/kg** : ↓ triglycérides du plasma, ↑ de l'activité de l'aminopyrine-*N*-déméthylase hépatique, légère prolifération du réticulum endoplasmique lisse (réponses jugées non nocives). **12,5 mg/kg** : ↓ gain de m. c. chez les mâles.

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANE CIBLE, EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
21 jours, par voie cutanée	Lapins, NZW : 5/sexe/dose 10, 100, 1 000 mg/kg m.. c. par jour	DSENO (effets systémiques) : 1 000 mg/kg m. c. par jour	**1 000 mg/kg** : incidence accrue des érythèmes et des oedèmes par rapport aux témoins; pas de toxicité systémique.
26 semaines, par voie orale (huile de maïs en capsules de gélatine)	Chiens, Beagle : 6/sexe/dose 0, 1, 2,5, 10 mg/kg m. c. par jour	DSENO non déterminée	**1 mg/kg et plus** : ↑ incidence de la diarrhée (selon la dose). **2,5 mg/kg et plus** : ↓ albumine sérique. **10 mg/kg** : vomissements, perte d'équilibre, manque de coordination et salivation excessive.
TOXICITÉ CHRONIQUE ET ONCOGÉNICITÉ : Cyhalothrine			
2 ans, par voie alimentaire	Souris, Charles River : 52/sexe/dose 0, 20, 100, 500 ppm (0, 2, 10, 50 mg/kg m. c. par jour) 4 groupes satellites supplémentaires de 12/sexe/dose sacrifiés après 12 mois.	DSENO : 2 mg/kg m. c. par jour SENO : 10 mg/kg m. c. par jour	**10 mg/kg** : piloérection et comportement agressif (♂); ↑ AST (♂, ♀), ↑ ALT (♀). **50 mg/kg** : piloérection et comportement agressif (♂), posture voûtée (♂,♀), légère ↑ de la mortalité (♂), ↓ gain de m. c. (♂), ↑ AST et ALT plasmatiques (♂,♀), ↓ cholestérol (♀), ↓ protéines et globulines plasmatiques totales (♂). **Non oncogène**
2 ans, par voie alimentaire	Rats, Alpk/AP, esp. dérivée de Wistar : 62/sexe/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0,5, 2,5, 12,5 mg/kg m. c. par jour) Groupes satellites de 10/sexe/dose sacrifiés à 12 mois.	DSENO : 2,5 mg/kg m. c. par jour SENO : 12,5 mg/kg m. c. par jour	**2,5 mg/kg** : ↓ gain de m. c. (♂), ↓ protéines totales (♀), ↓ cholestérol plasmatique (♂), ↑ masse relative des surrénales (tous ces facteurs sont jugés non nocifs). **12,5 mg/kg** : légère ↑ mortalité (♂), ↓ masse corporelle (♂,♀), ↑ AST plasmatique (♀), ↑ protéines totales (♀), ↑ cholestérol plasmatique (♂), ↑ triglycérides (♂,♀), ↓ volume de l'urine (♂,♀), ↑ masse relative du foie (♂,♀), ↑ masses absolue et relative des surrénales(♀). **Non oncogène**

ÉTUDE	ESPÈCE OU SOUCHE ET DOSES	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANE CIBLE, EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT : Cyhalothrine			
Toxicité pour la reproduction, sur 3 générations, par voie alimentaire	Rat, Alpk/esp. dérivée de AP Wistar : 30 ♀/sexe/dose 0, 10, 30, 100 ppm (0, 0,6, 1,7, 5,5 mg/kg m. c. par jour).	DSENO (mères) : 0,6 mg/kg m. c. par jour SENO (mères) : 1,7 mg/kg m. c. par jour DSENO (petits) : 0,6 mg/kg m. c. par jour SENO (petits) : 1,7 mg/kg m. c. par jour	**1,7 mg/kg et plus** : ↓ gain de m. c. chez les mères (10–15 %) et leurs petits (pendant la période de lactation). **5,5 mg/kg** : légère ↓ de la viabilité des petits pendant la lactation.
Tératogénicité, par voie orale (gavage)	Rats, CD : 24 ♀/dose 0, 5, 10, 15 mg/kg m. c. par jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation.	DSENO (mères) : 10 mg/kg m. c. par jour SENO (mères) : 15 mg/kg m. c. par jour DSENO (développement) : 15 mg/kg m. c. par jour	Toxicité pour les mères : **15 mg/kg** : ↓. gain m. c., mouvements désordonnés des membres. **Aucun signe de tératogénicité**
Tératogénicité, par voie orale (gavage)	Lapins, NZW : 18–22 ♀/dose 0, 3, 10, 30 mg/kg m. c. par jour pendant les jours 6 à 18 de la gestation.	DSENO (mères) : 30 mg/kg m. c. par jour DSENO (développement) : 30 mg/kg m. c. par jour	Aucun effet significatif chez les mères ni chez les foetus. **Aucun signe de tératogénicité**
NEUROTOXICITÉ : Cyhalothrine			
Neurotoxicité différée	Poules, 10/dose : Doses uniques de 0, 2 500, 5 000 et 10 000 mg/kg m. c., suivies d'une période d'observation de 21 jours. 10 témoins positifs traités au phosphate de tri-*o*-crésyle à 500 mg/kg m. c.	Sans objet	**5 000 mg/kg et plus** : diminutions de la m. c., liées au traitement. Aucun signe de neurotoxicité ou de changement histopathologique dans la moelle épinière chez aucun des sujets traités par la cyhalothrine. Les témoins positifs présentent des signes d'ataxie et des changements histopathologiques dans la moelle épinière.

ÉTUDE	ESPÈCES OU SOUCHE OU TYPE DE CELLULE ET CONCENTRATIONS OU DOSES EMPLOYÉS	RÉSULTATS
GÉNOTOXICITÉ : Lambda-cyhalothrine		
Mutation inverse chez les bactéries	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 : 1,6, 8,0, 40, 200, 1 000, 5 000 µg/plaque ± enzyme S9	Négatifs
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Lymphocytes de sang humain : 100, 500, 1 000 µg/mL ± enzyme S9	Négatifs
Synthèse d'ADN non programmée *in vitro*	Cellules HeLa : 1, 10, 100, 1 000 µg/mL ± enzyme S9	Négatifs
Test du micronoyau d'érythrocyte *in vivo*	Souris (♂,♀ C57BL/6J), moelle osseuse : 0, 22, 35 mg/kg m. c. par jour	Négatifs
GÉNOTOXICITÉ : Cyhalothrine		
Mutation inverse chez les bactéries	*S. typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 : 4, 20, 100, 500, 2 500 µg/plaque ± enzyme S9	Négatifs
Aberrations chromosomiques *in vivo*	Rats mâles, moelle osseuse échantillonnée 6 et 24 h après le traitement : 1 ou 5 doses orales consécutives de 0, 1,5 ou 7,5 mg/kg m. c.	Négatifs
Test de létalité dominante *in vivo*	Souris mâles (CD-1) : 5 doses orales quotidiennes (gavage) de 0, 1, 5 ou de 10 mg/kg m. c.	Négatifs
DAR : Non déterminée au moment de l'examen initial		
AQA : La DJA établie lors de l'examen initial est de 0,005 mg/kg m. c. par jour, d'après une DSENO de 0,5 mg/kg m. c. par jour fondée sur une étude alimentaire de 52 semaines (chiens) et sur un facteur d'incertitude de 100. Afin de tenir compte de l'approche actuelle en matière d'évaluation des risques, laquelle fait appel à des facteurs de sécurité plus grands, et en l'absence d'études de neurotoxicité aiguë, de neurotoxicité à court terme et de neurotoxicité pour le développement, il faut utiliser un facteur d'incertitude supplémentaire de 3× avec la DJA actuelle. On prévoit entreprendre bientôt une réévaluation de la catégorie des insecticides à base de pyréthroïdes synthétiques, après laquelle la DJA fera l'objet d'un réexamen.		

Annexe II Sommaire des données chimiques sur les résidus dans les aliments

Paramètre	Information pertinente
Composé chimique	Lambda-cyhalothrine
Formulation	Sachets auriculaires insecticides Saber (teneur garantie : 12,9 % m/m)
Animaux	Bovins à viande et bovins laitiers non en lactation
Type d'application	Sachets auriculaires
Nombre de sachets auriculaires par animal	1 contre la mouche des cornes 2 contre la mouche de la face
Durée du traitement	3–4 mois
Délai avant l'abattage	0 jour
Nature des résidus chez les animaux **Bovins et chèvres en lactation, et pondeuses** **RP**	La plus grande partie de la dose administrée se retrouve sous forme de substances excrétées. La lambda-cyhalothrine est prédominante dans les muscles, les tissus adipeux, le lait et les jaunes d'oeufs, ce qui concorde bien avec sa nature lipophile (K_{ow} = log P = 7). Dans les tissus du foie et des reins, les principaux résidus identifiés sont les métabolites produits par le clivage du lien ester. Toutefois, selon le profil des utilisations proposées au Canada pour la lambda-cyhalothrine (sachets auriculaires insecticides), il est peu probable que les teneurs de ces résidus dépassent la LQ de la méthode et, par conséquent, on ne les a pas inclus dans la définition du RP. On a identifié l'épimère, une impureté de la MAQT, qui représente 10 % de la lambda-cyhalothrine. Composé initial et son épimère
Nature des résidus dans les végétaux **Sites de radiomarquage des cultures proposés pour l'étude du métabolisme** **RP**	Sans objet pour ce type de demande.
Méthode d'analyse des résidus : végétaux **Méthode de collecte des données** **LQ** **Méthode de confirmation** **Méthode de contrôle de l'application de la loi** **VI**	Sans objet pour ce type de demande.

Paramètre	Information pertinente
Méthode d'analyse des résidus : animaux	On a établi que le RP est le composé initial et son épimère.
Méthode de collecte des données	On a supposé que pour le dosage des résidus de lambda-cyhalothrine dans le foie, les reins, les muscles et les tissus adipeux, on peut utiliser la méthode CG–DCE pour plusieurs résidus de Braun et Stanek (1982) employée pour le dosage simultané de la perméthrine, de la cyperméthrine et du fenvalérate, ainsi que des insecticides organochlorés, présents dans les résidus de tissus végétaux et animaux.
LQ	On a déterminé que la LQ est de 0,005 ppm, mais rien ne semble indiquer que cette valeur s'applique à la lambda-cyhalothrine.
Méthode de confirmation	On a vérifié les 3 pyréthroïdes par CG avec détecteur à spectrométrie de masse.
Méthode de contrôle de l'application de la loi	La méthode de collecte des données ne convient pas au contrôle de l'application de la loi.
VI	Aucune VI n'a été faite. Faute d'une validation parallèle de la méthode ou d'une VI, on peut douter de la spécificité de la méthode de Braun et Stanek pour le dosage des composantes du RP (lambda-cyhalothrine et son épimère).
Méthode d'analyse pour plusieurs résidus	Non disponible.
Données sur la stabilité à l'entreposage	Les résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux sont stables à –20 °C jusqu'à 250 jours. On n'a pas étudié la stabilité de l'épimère dans des matrices animales.

Paramètre	Information pertinente
Viande, lait, volaille ou oeufs (application externe)	Les résidus de lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les tissus adipeux n'ont pas dépassé 0,1 ppm chez des animaux qui, après avoir été traités avec 2 sachets auriculaires pendant 7 à 112 jours, sont abattus immédiatement après l'enlèvement des sachets. On a utilisé la méthode de Braun et Stanek (1982) pour doser les résidus de lambda-cyhalothrine; toutefois, il ne semble pas que les composantes du RP aient été dosées. Donc, faute d'une validation parallèle de la méthode ou d'une VI, les données sur les résidus ne peuvent être considérées fiables. D'après le taux d'épuisement de la lambda-cyhalothrine des sachets auriculaires (41 % après 4 mois) et l'hypothèse selon laquelle toute la matière active du sachet épuisé est absorbée par l'animal, ce dernier, exposé à 2 sachets auriculaires (10 % m/m de lambda-cyhalothrine, ce qui équivaut à 1 000 mg m. a./sachet auriculaire), pourrait absorber jusqu'à 800 mg de matière active pendant une période de traitement de 4 mois. Cependant, si 90 % de la dose absorbée est excrétée dans les 72 h (comme dans le cas de l'étude sur le métabolisme du rat), il est peu probable que les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère dépasseront 0,2 ppm dans les tissus de l'animal. Donc, si on utilise ce produit conformément aux instructions données sur l'étiquette, il est probable que les résidus totaux ne dépasseront pas la LMR actuelle de 0,2 ppm, établie pour la viande et les sous-produits de viande de boeuf, de chèvre, de porc, de cheval et de mouton. Par conséquent, l'ARLA ne peut accorder une homologation temporaire aux sachets auriculaires insecticides Saber, contenant de la lambda-cyhalothrine à la condition que le titulaire de l'homologation présente une validation parallèle et une VI de la méthode de collecte des données, et qu'il effectue des essais supplémentaires supervisés sur les résidus confirmant les faibles concentrations résiduelles de lambda-cyhalothrine et de son épimère prévues dans les tissus des bovins exposés aux sachets auriculaires.
LMR proposées	De nouvelles LMR n'ont pas été proposées à cause des données non valides sur les résidus
Tolérances (LMR) proposées pour les importations	Aucune tolérance (LMR) n'a été proposée pour les importations.
Tolérances (LMR) aux États-Unis	Les tolérances (établies à partir des résidus combinés de lambda-cyhalothrine et de son épimère) de 0,2 ppm dans la viande et les sous-produits de viande, et de 3,0 ppm dans les tissus adipeux des bovins, des chèvres, des porcs, des chevaux et des moutons, se fondent sur l'exposition à de la nourriture traitée

Paramètre	Information pertinente
LMR du Codex	Le Codex n'a pas établi de LMR pour les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère.
Évaluation des risques alimentaires	On n'a pas pu établir de nouvelles LMR en raison de lacunes significatives dans la méthode d'analyse, qui ont donné lieu à des données non valides sur les résidus. Toutefois, l'ARLA a obtenu par calcul une estimation prudente des concentrations résiduelles potentielles dans la viande de boeuf. Cette valeur estimative est inférieure à la LMR existante de 0,2 ppm, qui correspond à une dose journalière admissible.